

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

**0 219 762
A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21

Anmeldenummer: 86113919.4

51

Int. Cl. 4: A61K 9/24, A61K 9/70

22

Anmeldetag: 07.10.86

30

Priorität: 09.10.85 DE 3536024

43

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.04.87 Patentblatt 87/18

64

Benannte Vertragsstaaten:
ES GR

71

Anmelder: Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-2000 Hamburg 63(DE)

72

Erfinder: Schmidt, Wolfgang, Dr.
Reembroden 44
D-2000 Hamburg 63(DE)

74

Vertreter: UEXKÜLL & STOLBERG
Patentanwälte
Beselerstrasse 4
D-2000 Hamburg 52(DE)

54

Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittel-Wirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe.

57

Es wird ein Herstellungsverfahren für eine Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe vorgeschlagen, bei welchem eine wasserlösliche Folie aus Stärke, Gelatine, Glycerin und/oder Sorbit und ggf. weiteren Zusätzen mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, welche dieselben Grundkomponenten enthält, mittels eines Walzenauftragverfahrens beschichtet wird. Nach entsprechender Vorzerteilung eignet sich die so erhaltene Darreichungsform insbesondere als orales Arzneimittel.

EP 0 219 762 A1

Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittel-Wirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe

Arzneimittel können in Form von Pulvern, Tropflösungen oder Säften oral verabreicht werden. Da bei diesen Abgabeformen eine genaue Dosierung jedoch schwierig ist, werden vom Hersteller dosierte Applikationsformen wie Tabletten, Dragees oder Kapseln generell bevorzugt. Auch Reagentien und andere Wirkstoffe, z.B. Süßstoffe oder Aromastoffe, werden für eine genaue dosierte Anwendung häufig tablettiert. Die Herstellungstechnik für Tabletten, Dragees, Kapseln und dergleichen ist zwar weitgehend ausgereift, doch sind eine Reihe von systembedingten Nachteilen nicht zu übersehen.

Für niedrig dosierte Wirkstoffe muß ein großer Anteil an Hilfsstoffen zugesetzt werden, um zu einer handhabbaren Größe der Einzeldosis zu gelangen. Weiterhin ist eine genaue Kennzeichnung einzelner Tabletten oder Dragees praktisch nicht möglich. Es haben sich deshalb Durchdrückpackungen durchgesetzt, welche eine Mehrzahl von Tabletten, Dragees oder auch Kapseln enthalten und welche mit den notwendigen Informationen, insbesondere dem Namen des Präparates bedruckt sind. Die Herstellung solcher Verpackungen erfordert naturgemäß einen zusätzlichen Arbeitsgang und es werden Umverpackungen in Form von Faltschachteln benötigt, welche ein beträchtliches Leervolumen aufweisen und dadurch zusätzlich Lagerraum beanspruchen. Ein besonders gravierender Nachteil von Dragees und Kapseln besteht darin, daß eine Zerteilung praktisch unmöglich ist, die kleinste Dosis somit vorgegeben ist. Auch bei Tabletten ist eine genaue Zerteilung schwierig, lediglich größere Tabletten mit einer Kerbe als Sollbruchstelle lassen sich allenfalls teilen, wobei häufig ungleichgroße Bruchstücke entstehen.

Es sind bereits Versuche zur Schaffung einer neuen Darreichungsform für die orale Verabreichung von Arzneimitteln bekannt geworden, welche aus wirkstoffhaltigen Folien bestehen. Gemäß der BE-PS 637 363 wird ein papierartiges Trägermaterial aus unlöslichen Zellulosefasern mit einer Wirkstofflösung getränkt bzw. durch Auftragen oder -streuen beschichtet und eine Dosierung durch Perforation der Trägerfolie nach Art eines Briefmarkenbogens erreicht. Die Wirkstoffdosierung ist dabei zwangsläufig äußerst ungenau. Aus den DE-OS 24 32 925 und 24 49 865 ist es bekannt, Arzneimittelwirkstoffe in Folienbildner einzuarbeiten, bei denen es sich vorzugsweise um wasserlösliche Verbindungen wie Methyl- und Ethylzellulose, insbesondere aber Hydroxypropylzellulose, Hydroxyethylzellulose oder Methylhydroxypropylzellulose handelt. Daneben können die Folien

Füllstoffe und Trennmittel enthalten. Auch die so erhaltenen wirkstoffhaltigen Folien lassen sich zur Dosierung durch Perforation in einzelne Abschnitte aufteilen.

Diese Vorschläge haben keinen Eingang in die Praxis gefunden und in dem neuesten Lehrbuch der "Arzneiformenlehre" von P.H. List, 4. Auflage, Stuttgart, 1985, finden sie keine Erwähnung. Dies beruht ersichtlich darauf, daß die bislang bekanntgewordenen Vorschläge es nicht ermöglichen, die geforderte Gewichtskonstanz und gleichmäßige Wirkstoffverteilung zu erreichen, welche heute gefordert werden. Die Pharmakopoea Europae setzt zum Beispiel Maßstäbe für die Gleichförmigkeit des Gewichtes einzeldosierter Arzneiformen, wobei diese dem jeweiligen Durchschnittsgewicht entsprechend nach höchstzulässigen Abweichungen in % gestaffelt sind. Die Forderung liegt im allgemeinen bei ± 5 bis max. 10%. Entsprechende Werte für feste Arzneiformen bestehen auch hinsichtlich anderer Parameter wie Zerfallzeit und Lösungsgeschwindigkeit.

Die oben erwähnten Vorschläge des Standes der Technik führen zu Produkten ungenügender Akzeptanz durch die Patienten (z.B. lassen sich Papierabschnitte nur schlecht einnehmen) und erlauben keine exakte Dosierung pro Flächeneinheit, wie sie unbedingt gefordert werden muß. Bei Inkorporieren des Wirkstoffes in eine Folie bereitet nicht nur die genaue Dosierung Schwierigkeiten, sondern ein wesentlicher weiterer Nachteil besteht darin, daß für jeden Wirkstoff eine entsprechende Folie gesondert hergestellt werden muß, so daß die Wirtschaftlichkeit des Herstellungsverfahrens nicht gegeben ist.

Der Erfindung liegt demgegenüber die Aufgabe zugrunde, eine "zweidimensionale" Darreichungs- und Dosierungsform zu schaffen, welche die genannten Nachteile nicht aufweist, sich leicht herstellen läßt und mit großer Flexibilität an die Anforderungen des Marktes und verschiedener Wirkstoffe angepaßt werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe in Form einer Folie mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man

a) aus einer wässrigen Zusammensetzung auf Basis von Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie ggf. natürlichen und/oder synthetischen Harzen und/oder Gummen eine wasserlösliche Trägerfolie herstellt,

b) eine wässrige Zusammensetzung aus dem Wirkstoff sowie Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie ggf. natürlichen und/oder synthetischen Harzen und/oder Gummen herstellt, und

c) die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels eines Walzenauftragsverfahrens in genau vorbestimmter Menge (Schichtdicke) auf mindestens eine Seite der Trägerfolie aufbringt.

Die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform weist eine Reihe wesentlicher Vorteile auf:

-Eine Trägerfolie kann für die verschiedensten Wirkstoffe verwendet werden und somit in größerer Menge wirtschaftlich produziert werden,

-die wirkstoffhaltige Schicht kann bei hochwirksamen Arzneimitteln sehr dünn sein, da das Trägermaterial die ausreichende mechanische Festigkeit gewährleistet,

-mit Hilfe der modernen Walzen-Auftragsverfahren läßt sich die wirkstoffhaltige Beschichtung mit konstanter Schichtdicke aufbringen, so daß die erforderlichen Toleranzen eingehalten werden können,

-falls eine Sterilisierung erforderlich ist, kann diese wegen der geringen Schichtdicke problemlos mittels Strahlenbehandlung erreicht werden,

-der Träger läßt sich auf der Vorder- und insbesondere der Rückseite unter Verwendung physiologisch verträglicher Druckfarben mit verschiedenen Informationen bedrucken,

-aufgrund der relativ großen Fläche von beispielsweise 4 bis 10 cm² lassen sich ausführliche Informationen für den Benutzer auf das unbeschichtete Trägermaterial oder auch nachträglich aufdrucken,

-die Dosisseinheiten lassen sich durch entsprechende Vorzerteilung, z.B. eine Perforierung, flexibel gestalten, so daß für verschiedene Dosierungen (z.B. für Erwachsene und Kinder) nur ein Produkt hergestellt werden muß; die Vorzerteilung kann ggf. auch erst in der Apotheke oder im Krankenhaus nach ärztlichen Angaben vorgenommen werden.

Mit den früher beschriebenen Darreichungsformen in Folienform hat die erfindungsgemäße darüberhinaus den Vorteil des äußerst geringen Platzbedarfes gemeinsam. Statt Faltschachteln können daher beispielsweise Taschen oder Beutel aus Kunststoffolie oder kunststoffbeschichtetem Papier verwendet werden, in welche das Produkt eingeschiegelt wird, ähnlich wie feuchte Erfrischungstücher.

Die Herstellung der Trägerfolie erfolgt in an sich bekannter Weise mit einer kontinuierlich arbeitenden Folienmaschine auf Rollenbasis. Das Streichverfahren zur Herstellung der Trägerfolie arbeitet nach dem Walzenprinzip, d.h. die wasserhaltige Zusammensetzung für die Trägerfolie wird mittels Rollen und Rakel angetragen und zu dünnen Bahnen ausgestrichen, auf der Rolle vorgetrocknet und im Haupttrockengang auf die gewünschte Endfeuchte nachgetrocknet. Das erhaltene Endprodukt ist so fest und elastisch, daß es auf Rollen gewickelt werden kann und lagerfähig ist, wenn die Restfeuchtigkeit nicht zu hoch ist (Gefahr der Schimmelbildung).

Die Folienbreite kann beliebig sein und wird günstigerweise auf die Breite der Beschichtungsmaschine zugeschnitten. Es bietet sich jedoch an, bereits bei der Herstellung beide Breiten aufeinander abzustimmen.

Es ist technisch auch möglich, die Folienherstellung und die Beschichtung zeitlich nacheinander auf derselben Anlage vorzunehmen, wodurch die Wirtschaftlichkeit wesentlich erhöht werden kann.

Die verwendete Zusammensetzung wird unter Umpumpen bei der gewünschten Temperatur, Viskosität und Homogenität gehalten. Die Trocknung der Folie erfolgt anschließend in einem Wärmetunnel. Die so gewonnene Trägerfolie stellt den indifferenten Träger für die spätere Beschichtung mit unterschiedlichen Beschichtungsmassen dar.

Zur Herstellung der wasserlöslichen Trägerfolie dient eine physiologisch unbedenkliche Zusammensetzung. Die "Wasserlöslichkeit" soll dabei so definiert sein, daß die Herstellung der Folie aus einer wässrigen Zusammensetzung erfolgt und daß sich die fertige Folie später bei der Anwendung wiederum in Wasser bzw. im Magensaftmilieu löst oder darin quillt.

Als Folienbildner kommen insbesondere Gelatinen sowie Stärken (Kartoffelstärke, Weizenstärke, Maisstärke) sowie ferner Poly-N-vinylpyrrolidon - (PVP), Methyl- und Ethylzellulose sowie Polyvinylalkohol (PVA) infrage. Ferner können wasserlösliche Acrylharzdispersionen Verwendung finden. Geeignete Weichmacher sind insbesondere polyfunktionelle Alkohole wie Glycerin und Sorbit (Karion).

Die Komponenten werden in geeigneter Weise mit Wasser kalt angemischt und unter leichtem Erwärmen und ständigem Rühren zu einem streichfähigen Schleim verarbeitet. Das Einrühren von Luft muß soweit wie möglich vermieden werden, um eine klare, allenfalls leicht opaleszierende Masse zu erhalten.

Die Stärke der Trägerfolie beträgt vorzugsweise zwischen etwa 50 und 250 µm. Sie ist in weitem Maße steuerbar. Auch die Eigenschaften

der Trägerfolie lassen sich durch entsprechende Kombination der Folienbildner und Weichmacher qualitativ stark beeinflussen. Die Trägerfolie soll eine möglichst gleichmäßige Stärke aufweisen - (vorzugsweise z.B. 100 µm), leicht elastisch und knickfähig sein, ohne zu brechen. Dabei sollte der Stärkeanteil ausreichend hoch sein, damit beim Aufbringen der Beschichtungsmasse Feuchtigkeit aufgenommen wird, ohne daß es zu einem Kleben der Oberfläche oder zum Erweichen der ganzen Folie kommt.

Folgende Rahmenrezeptur hat sich für die Trägerfolie bewährt:

Gelatine 8 bis 10 g

Stärke 4 bis 8 g

Glycerin 1 bis 2 g

Polyvinyl-pyrrolidon 1 bis 2 g

Wasser 30 bis 50 g

Wasserlösliche natürliche und/oder synthetische Harze, z.B. Acrylharze, und Gumme sind ebenfalls geeignet. Ggf. können der Masse noch übliche weitere Stoffe zugefügt werden, z.B. Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoesäure-Ester, inerte lösliche oder unlösliche Füllstoffe, Zucker oder andere Süßungsmittel, andere Polyole, Wachse oder Farbstoffe.

Die Möglichkeit der vorder- und rückseitigen Bedruckung der Trägerfolie ist ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Darreichungsform. Beispielsweise können die Kennzeichnung, Angaben über die Inhaltsstoffe sowie Dosierungsangaben aufgedruckt werden. Gegebenenfalls läßt sich sogar der ganze Inhalt eines Beipackzettels rückseitig aufdrucken mit der Folge, daß ein separater Beipackzettel, der auch häufig verlorengeht, überflüssig wird. Bei Arzneimitteln, welche regelmäßig genommen werden müssen, beispielsweise bei hormonalen Kontrazeptiva, kann der gesamte Verabreichungsplan so angebracht werden, daß eine einfache Einnahmekontrolle gewährleistet ist. Zur Bedruckung müssen physiologisch verträgliche Farben (Lebensmittelfarben) verwendet werden, da die Trägerfolie einen Teil der oral verabreichten Darreichungsform bildet.

Für die wirkstoffhaltige Beschichtungsmasse findet eine wässrige Zusammensetzung Verwendung, die physiologisch inert ist und deren Einzelkomponenten für Arzneimittel bzw. Lebensmittel geeignet sind. Wesentlich ist die gegenseitige physikalisch-chemische Affinität und Verträglichkeit zwischen Beschichtungsmasse und Trägerfolie, welche dann immer besonders gut ist, wenn die

verwendeten Komponenten gleich sind bzw. sehr ähnliche Eigenschaften besitzen. Unter Berücksichtigung des zugefügten Wirkstoffes entspricht die Rezeptur der Beschichtungsmasse demgemäß der oben für die Trägerfolie genannten, wobei die genaue Einstellung auf Feststoffgehalt und Viskosität mittels indifferenten Quell- und Füllstoffe erfolgt.

Die Masse enthält somit einmal polymere Filmbildner, vorzugsweise Gelatine und quellende oder lösliche Stärken sowie ggf. Zellulosen oder Hemizellulosen. Ferner werden Weichmacher zugesetzt, insbesondere mehrwertige Alkohole wie Glycerin oder Sorbit. Zur Einstellung der erwünschten Viskosität der Beschichtungsmasse, welche die Konsistenz eines Schleimes aufweist, finden polymere Quellstoffe Verwendung, vorzugsweise Alginate, Pectine, Chitine, Lecithine oder Polyethylenglykole. Diese letzteren Stoffe können gleichzeitig als Haftvermittler dienen. Andererseits können auch wasserlösliche synthetische oder natürliche Harze oder Gumme oder Gummi arabicum zugesetzt werden, um die Haftung der Beschichtung auf dem Trägermaterial zu verbessern. Schließlich können noch Konservierungsmittel wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester, Farbstoffe (Lebensmittelfarbstoffe), Pigmente wie Titandioxid oder Aroma- und Süßstoffe zugesetzt werden.

Coatingmassen mit einem Wassergehalt von ungefähr 50% und einer Viskosität von etwa 30 bis zu 10000 cPs haben sich als besonders geeignet erwiesen. Die Rezeptur und Herstellung ähnelt derjenigen eines Arzneimittelsaftes, in welchem der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination gelöst oder gleichmäßig dispergiert wird. Die Beschichtungsmasse muß ausreichende Homogenität und galenische Stabilität aufweisen, damit ein gleichmäßiger Wirkstoffgehalt der fertigen Beschichtung sichergestellt ist.

Folgende Rahmenrezeptur hat sich bewährt:

Gelatine 8 bis 10 g

Stärke 3 bis 8 g

Glycerin 1 bis 2 g

Wasser 30 bis 50 g

In dieser Grundmasse wird der Wirkstoff gelöst bzw. dispergiert. Im Fall der Verwendung einer Dispersion muß der Wirkstoff für eine gleichmäßige Verteilung äußerst feinteilig sein. Vorzugsweise liegt die mittlere Teilchengröße im Bereich von etwa 1 bis 20 µm.

Die gewünschte Dosis des Wirkstoffes und die angestrebte Fläche der Dosisseinheiten bestimmen letztlich die Dicke der Schicht, wobei der Feuchtig-

keitsgehalt der Beschichtungsmasse und der fertigen Beschichtung zu berücksichtigen sind.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist besonders geeignet für Arzneimittel, welche niedrig dosiert verabreicht werden, d.h. bei welchen die Einzeldosis für die orale Applikation zwischen 0 mg (Placebo) und etwa 20 mg liegt. Geeignete Arzneimittelwirkstoffe finden sich in allen Bereichen der oralen Therapie; hervorzuheben sind u.a. Analeptika, Antibiotika, Antidiabetika, Antiemetika, Antiepileptika, Antihypertonika, Kortikoide, Geriatrika, Hypnotika, Cardiaka, Hypostatika und Biowirkstoffe.

In einem Beschichtungsgang lassen sich ca. 4 bis 20 g Wirkstoff je m² (= 10.000 cm²) Trägerfolie aufbringen, so daß 10 cm² (= 2 übliche Briefmarken) bis zu 20 mg Wirkstoff aufnehmen können.

Die Beschichtungsmasse wird normalerweise auf eine Seite der Trägerfolie aufgebracht, doch ist auch eine beidseitige Beschichtung, insbesondere bei zwei verschiedenen Wirkstoffen möglich. Jede Beschichtung kann einen oder mehrere Arzneimittelwirkstoffe enthalten. Falls bei Verwendung mehrerer Wirkstoffe diese nicht ohne weiteres miteinander verträglich sind und in einer Beschichtungsmasse enthalten sein können, ist es bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform möglich, die Beschichtung in mehreren Schichten unterschiedlicher Zusammensetzung aufzubringen und die Wirkstoffe dadurch voneinander zu trennen, wobei erforderlichenfalls eine wirkstofffreie Zwischenschicht vorgesehen werden kann. Weiterhin ist es möglich, über der wirkstoffhaltigen Schicht noch eine weitere Schutzschicht vorzusehen, welche den/die Wirkstoff(e) gegen eine Berührung mit der Atmosphäre und/oder gegen Licht schützt. In diesen Fällen muß die Schutzschicht demgemäß luft- und feuchtigkeitsundurchlässig und/oder durch Zusatz entsprechender Farbstoffe bzw. Pigmente lichtundurchlässig sein.

Weiterhin kann durch entsprechenden Aufbau der Beschichtung die Wirkstoffabgabe nach Verabreichung des Arzneimittels gesteuert werden. Beispielsweise ist es möglich, eine Wirkstoffschicht zwischen mindestens zwei weiteren Schichten anzuordnen, welche die Wirkstoffresorption im Magen/Darmtrakt in an sich bekannter Weise steuern. Dabei kann die Wirkstoffschicht z.B. zwischen zwei säureunlöslichen Schichten angeordnet werden, so daß bei Verabreichung der Magen passiert wird und die Resorption erst im Darmtrakt erfolgt. In ähnlicher Weise können unterschiedliche Wirkstoffe in verschiedenen Schichten übereinander auf die Trägerfolie aufgebracht werden, damit die Resorption nacheinander und/oder verzögert erfolgt.

Ähnliche pharmakokinetische Effekte lassen sich durch das Einarbeiten (z.B. Suspendieren) von

unterschiedlich vorbehandelten mikroverkapselten Wirkstoffen erzielen.

Die Beschichtung des Trägermaterials mit der wirkstoffhaltigen Beschichtungsmasse erfolgt mittels eines Walzenauftragsverfahrens. Dieses für die quantitative Beschichtung besonders geeignete Verfahren arbeitet nach einem dem Tiefdruck ähnlichen Verfahren, welches als "Akkugravur" bezeichnet wird. Hierfür geeignete Maschinen sind im Handel (Fa. Pagendam, Hamburg) und erlauben Auftragsgewichte bis zu 80 g/m² bei Bahngeschwindigkeiten von mehreren 100 m/min. Die reproduzierbare Gewichtskonstanz liegt für 20 g/m² bei nur +/- 2,5% für 1 g/m² und für ca. +/- 10% über die gesamte Fläche. Der Auftrag der Beschichtungsmasse erfolgt kontinuierlich über Walzen mit spezieller Feingravur, wobei die eingravierten Rillen zur Laufrichtung der Trägerfolie vorzugsweise einen Winkel von 30 bis 60, insbesondere 45° bilden. In die Walzen können 27 bis 80 Rillen/cm eingeätzt sein. Entsprechend ihrer Form und Tiefe kann die Gravur eine definierte Menge der Beschichtungsmasse aufnehmen und anschließend an die Trägerfolie weitergeben. Durch Variation der Vorlaufgeschwindigkeit, der Laufrichtung und der Gravur sowie durch indirektes Auftragen über eine weitere geschwindigkeitsvariable Walze lassen sich die Beschichtungsmengen sehr exakt einstellen.

Eine zweiseitige Beschichtung ergibt häufig Vorteile, da Probleme durch Verwerfen des Trägermaterials und durch unterschiedliche Hygroskopizität ausgeglichen werden. Mehrfach- und auch Streifenbeschichtungen, ja sogar Druckbildbeschichtungen, sind möglich und bieten bei der Verarbeitung von inkompatiblen Wirkstoffen eine große Variabilität.

Ein anderes geeignetes Auftragverfahren entspricht dem Streichen von Papier oder von Folien. Dabei werden Rohpapiere dadurch verbessert, daß sie ein- oder zweiseitig mit Coatingmaterialien beschichtet werden. Die wässrigen Beschichtungsmassen gelangen zunächst auf ein Walzwerk, welches sie mittels einer rotierenden Walze aufnimmt, mit einer Rakel bestimmten Abstandes auf eine definierte Schichtdicke abstreift, worauf die Walze die Beschichtungsmasse auf den Träger abgibt. Die Trägerfolie, welche 0,30 bis 7,50 m breit sein kann, durchläuft anschließend einen Trockentunnel und wird dann auf Rollen aufgewickelt. Dieser Vorgang ist in einem oder mehreren Schritten ein- oder zweiseitig wiederholbar, wobei auch eine bereits beschichtete Fläche nochmals beschichtet werden kann. Das Gewicht des Trägermaterials nimmt um das der Trockenmasse zu. Die Genauigkeit des Auftragverfahrens mittels dieses Rakel-Verfahrens liegt reproduzierbar bei +/- 5%. Sie ist abhängig von der jeweiligen

Schichtdicke, die variabel zwischen 4 und 40 g/m² betragen kann. Innerhalb der einzelnen Fertigungen kann eine Gewichtstoleranz pro Flächeneinheit bis unter $\pm 1\%$ erreicht werden.

Bei Aufbringung mehrerer Schichten, wie dies oben bereits beschrieben wurde, werden diese nacheinander aufgebracht, wobei ggf. jede Beschichtung zuvor eine Trocknungsstation durchläuft. Diese kann beispielsweise aus einem temperierten Walzenpaar und einem in Sektionen steuerbaren Trockentunnel bestehen. Nach dem letzten Beschichtungsvorgang wird das beschichtete Material auf Rollen aufgewickelt.

Die wirkstoffbeschichtete Trägerfolie wird anschließend in Dosiseinheiten vorzerteilt, welche ähnlich wie Briefmarken abtrennbar sind. Normalerweise wird diese Vorzerteilung beim Arzneimittelhersteller erfolgen, es ist jedoch auch denkbar, das beschichtete Material beispielsweise an Krankenhäuser oder Apotheken auszuliefern, wo dann die Vorzerteilung dosisabhängig oder auch individuell nach ärztlicher Vorgabe durchgeführt werden kann.

Die Vorzerteilung erfolgt in besonders einfacher Weise durch Perforierung oder Stanzung, wobei es möglich ist, diesen Schritt mit der Bedruckung des Trägermaterials zu kombinieren. In vielen Fällen wird es allerdings günstiger sein, die Bedruckung des Trägermaterials vor der Beschichtung vorzunehmen.

Vor oder besser nach Vorzerteilung der wirkstoffhaltigen Beschichtung in Dosiseinheiten wird das beschichtete Trägermaterial zu gebrauchsfertigen Abschnitten zerschnitten, welche eine be-

stimmte Anzahl von Dosiseinheiten enthalten. Es ist auch denkbar, das Material auf Rollen zu schmalen Bändern zu zerschneiden. Von einer solchen Einzelrolle können dann die einzelnen Dosiseinheiten ähnlich wie einzelne Briefmarken abgetrennt werden.

Da als Grundstoffe für die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform überwiegend Naturstoffe wie Stärken und Gelatine verwendet werden, erhält man insgesamt Produkte, welche den bekannten Oblaten ähneln und deren orale Einnahme keinerlei Schwierigkeiten bereitet. Wichtig ist, daß das Fertigprodukt weitgehend von Wasser befreit ist, d.h. einen Wassergehalt von weniger als 10 und vorzugsweise von weniger als 2% aufweist, da sonst Schimmelbildung auftreten kann.

Vorstehend wurde die Erfindung im wesentlichen im Zusammenhang mit Arzneimitteln beschrieben, worauf sie jedoch keineswegs beschränkt ist. Beispielsweise lassen sich in derselben Weise auch Dosierungsformen für chemische Reagentien, Aromastoffe und dergleichen herstellen.

Zur näheren Erläuterung der Erfindung soll das nachfolgende Ausführungsbeispiele dienen.

Beispiel

Herstellung einer Arzneimittel-Darreichungsform in Form einer beschichteten Folie.

Zur Herstellung einer wasserlöslichen Trägerfolie wurde von folgender Zusammensetzung ausgegangen:

Gelatine	10,0	Gew.-Teile = 25%
Kartoffelstärke	8,0	"- " = 20%
Glycerin	1,5	"- " = 3,75%
gereinigtes Wasser	20,5	"- " = 51,25%

Die Viskosität der schleimartigen Zusammensetzung betrug bei 50°C ca. 3000 cPs. Mit Hilfe des Streichverfahrens wurde die Masse zu einer Folie verarbeitet, welche nach dem Trocknen noch 9,3% Restwasser enthielt.

Unter Verwendung derselben Grundstoffe wie für die Trägerfolie wurde die Beschichtungsmasse gemäß folgender Rezeptur hergestellt:

Gelatine 10,0 Gew.-Teile = 18,2%

Kartoffelstärke 5,0 Gew.-Teile = 9,1%

Glycerin 1,0 Gew.-Teile = 1,8%

Wirkstoff 5,0 Gew.-Teile = 9,1%

gereinigtes Wasser 34,0 Gew.-Teile = 61,8%

Die Viskosität der schleimartigen Zusammensetzung betrug temperatur- und wirkstoffabhängig zwischen 4.000 und 10.000 cPs. Zur Herstellung der Beschichtungsmasse wurde zunächst die Gelatine in einer ausreichenden Menge Wasser gelöst. Dazu wurde Wasser von 90 bis 95°C vorgelegt, in das die Gelatine unter Rühren eingetragen wurde. In einem getrennten Ansatz wurde der Wirkstoff zusammen mit dem Glycerin in Wasser gelöst. Schließlich wurde die Kartoffelstärke bei 50 bis 80°C unter Rühren in einer ausreichenden Menge

Wasser angerührt. Die Gelatinelösung und die Kartoffelstärkesuspension wurden zusammengegeben und die Wirkstoffsuspension wurde in die Mischung langsam eingerührt, wobei Luft einschüsse vermieden wurden. Die Temperatur wurde auf 55 bis 60°C gehalten. Zuletzt wurde der gewünschte Wassergehalt durch Zugabe von weiterem Wasser eingestellt.

Die Beschichtungsmasse wurde mittels Akku- gravur mit einem Naßbeschichtungsgewicht von 55 g/m² auf die Trägerfolie aufgebracht. Nach dem Trocknen betrug das Beschichtungsgewicht 23 g/m² entsprechend einem Wirkstoffgehalt von 5 g/m². Die wirkstoffbeschichtete Folie wurde anschließend kastenartig perforiert, so daß die einzelnen Abschnitte bei Abmessungen von 2 x 2,5 cm eine Fläche von 5 cm² aufwiesen. Ein solcher Abschnitt enthielt 2,5 mg Wirkstoff.

Nach dem Trocknen lag die Restfeuchtigkeit des Produktes bei 8,8%.

Es wurde eine Darreichungsform erhalten, welche bei oraler Einnahme im Mund rasch quillt und zergeht und sich demgemäß leicht schlucken läßt.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittel- wirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe in Form einer Folie mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) aus einer wässrigen Zusammensetzung auf Basis von Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie gegebenenfalls natürlichen und/oder synthetischen Harzen und Gummen eine wasserlösliche Trägerfolie herstellt,

b) eine wässrige Zusammensetzung aus dem Wirkstoff sowie Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie gegebenenfalls natürlichen und/oder synthetischen Harzen und Gummen herstellt, und

c) die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels eines Walzenauftragverfahrens in genau vorbestimmter Menge (Schichtdicke) auf mindestens eine Seite der Trägerfolie aufbringt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung für die Trägerfolie zusätzlich inerte lösliche und/oder unlösliche Füllstoffe, Zucker und/oder andere Süßstoffe, weitere Weichmacher, insbesondere Polyole, Wachse, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und/oder Konservierungsmittel enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung für die Beschichtung ferner inerte lösliche und/oder unlösliche Füllstoffe, Zucker und/oder andere

Süßstoffe, weitere Weichmacher, insbesondere Polyole, Wachse, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und/oder Konservierungsmittel enthält.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels Rasterwalzen, welche eine definierte Menge der Beschichtungsmasse aufnehmen und wieder abgeben, auf die Trägerfolie aufbringt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels glatter Walzenpaare, welche in geschwindigkeitsversetztem Gleichlauf die Masse aufnehmen und in definierter Menge abgeben, auf die Trägerfolie aufbringt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung für die Herstellung der Trägerfolie und der Beschichtungsmasse 8 bis 10 Gew.-Teile Gelatine, 4 bis 8 Gew.-Teile Stärke, 1 bis 2 Gew.-Teile Glycerin und 20 bis 50 Gew.-Teile Wasser enthält.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungsmasse bis zu 10 Gew.-Teile des Wirkstoffes enthält.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung eines Kombinationspräparates auf die Ober- und die Unterseite der Trägerfolie unterschiedliche Wirkstoffe aufbringt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Beschichtungsmasse verwendet, welche mehr als einen Wirkstoff enthält.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtung in mehreren Schichten unterschiedlicher Zusammensetzung aufbringt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man miteinander inkompatible Wirkstoffe in getrennten Schichten auf die Trägerfolie aufbringt und ggf. zwischen den beiden wirkstoffhaltigen Beschichtungen eine wirkstofffreie Zwischenschicht vorsieht.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Wirkstoffschicht jeweils zwischen mindestens zwei weiteren Schichten anordnet, welche die Wirkstoffresorption im Magen/Darmtrakt in an sich bekannter Weise steuern, wobei eine der Schichten die Trägerfolie sein kann.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man über der Wirkstoffschicht eine weitere Schicht aufbringt, welche den Wirkstoff gegen Berührung mit der Atmosphäre und/oder gegen Licht schützt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die mit Wirkstoff beschichtete wasserlösliche Folie durch Perforieren oder Stanzen in Abschnitte unterteilt, welche definierte Dosiseinheiten des Wirkstoffes enthalten.

5

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die Rückseite des Trägermaterials mit die Wirkstoffzusammensetzung und/oder deren Einnahme betreffenden Informationen bedruckt.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

8



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 86 11 3919

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	DE-A-2 746 414 (EDUARD GERLACH GmbH) * Seiten 1-4, Patentansprüche; Seite 8, Zeile 1 - Seite 12, Zeile 3 *		A 61 K 9/24 A 61 K 9/70
A	--- GB-A-1 061 557 (ASHE CHEM. LTD.) * Seite 1, Zeile 29 - Seite 2, Zeile 17 *		
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, Band 85, Nr. 10, 6. September 1976, Seite 364, Zusammenfassung Nr. 68303m, Columbus, Ohio, US; & JP-A-76 54 917 (TOPPAN PRINTING CO. LTD.) 14.05.1976		
A	--- GB-A- 139 077 (POND) * Seite 3, Zeile 15 - Seite 4, Zeile 32 *		

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 09-01-1987	Prüfer BENZ K.F.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

THIS PAGE BLANK (USPTO)